



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 110 609 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
27.06.2001 Patentblatt 2001/26

(51) Int Cl.7: **B01L 3/00, G01N 35/10**

(21) Anmeldenummer: **00127770.6**

(22) Anmeldetag: **19.12.2000**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR**
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(72) Erfinder:
• Schubert, Frank Ulrich
6318 Walchwil (CH)
• Eichenlaub, Udo, Dr.
82392 Habach (DE)
• Tgetgel, Armin
8932 Mettmenstetten (CH)

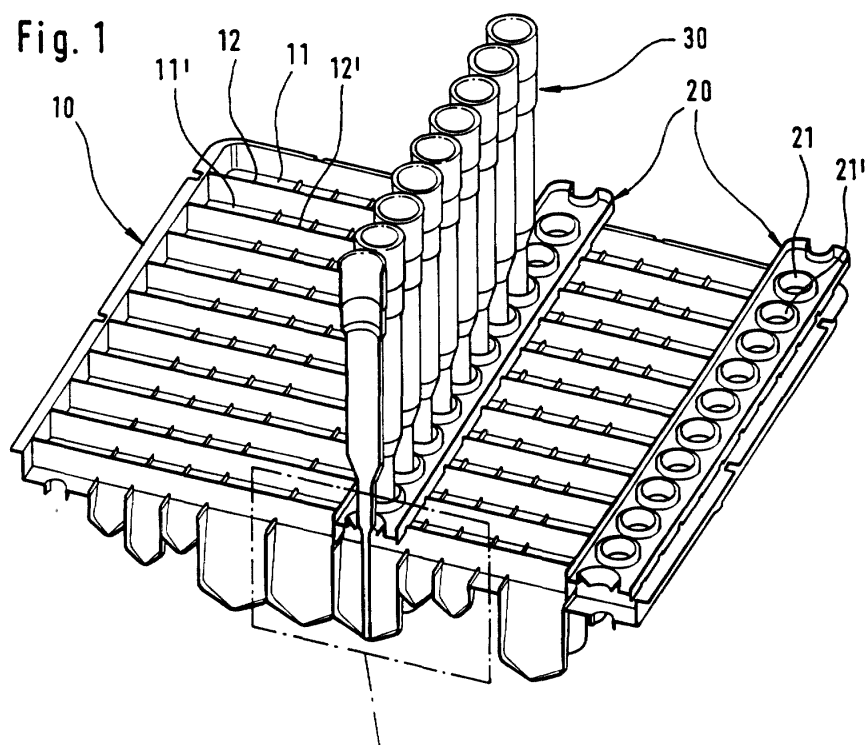
(30) Priorität: **24.12.1999 DE 19963032**

(71) Anmelder: **Roche Diagnostics GmbH
68298 Mannheim (DE)**

(54) System zur Bearbeitung von Proben in einer Mehrkammeranordnung

(57) System zur Bearbeitung von Proben, insbesondere zur Bearbeitung nukleinsäurehaltiger Proben mit einer Mehrkammeranordnung (10) deren Kammern zur Aufnahme von Flüssigkeiten dienen, sowie einer Pipettiervorrichtung (30) zur Entnahme von Flüssigkeiten aus den Kammern und / oder Abgabe von Flüssigkeit in die Kammern, dadurch gekennzeichnet, daß das System

einen relativ zur Mehrkammeranordnung (10) beweglichen Kontaminationsschutz (20) besitzt, der bei einem Pipettiervorgang in einer ersten Kammer eine Kontamination einer benachbarten zweiten Kammer mit Flüssigkeit aus der ersten Kammer verhindert, indem er einen Austrag von Fluidtröpfchen aus der ersten Kammer in die zweite Kammer durch eine zumindest partielle Abdeckung der ersten Kammer verhindert.



EP 1 110 609 A2

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung fällt in das Gebiet der Bearbeitung von Proben, bei denen diese in einer Mehrkammeranordnung bearbeitet werden, um die Proben für eine spätere Verwendung, insbesondere eine Analyse vorzubereiten.

[0002] Die Erfindung betrifft ein System zur Bearbeitung von Proben mit einer Mehrkammeranordnung, deren Kammern zur Aufnahme von Flüssigkeiten dienen, sowie einer Pipettiervorrichtung zur Entnahme von Flüssigkeiten aus den Kammern und / oder Abgabe von Flüssigkeit in die Kammern, wobei das System einen relativ zur Mehrkammeranordnung beweglichen Kontaminationsschutz besitzt, der bei einem Pipettiervorgang in einer ersten Kammer eine Kontamination einer benachbarten zweiten Kammer mit Flüssigkeit aus der ersten Kammer verhindert. Dies wird erreicht, indem der Kontaminationsschutz einen Austrag von Fluidtröpfchen aus der ersten Kammer in die zweite Kammer durch eine zumindest partielle Abdeckung bzw. einen zumindest partiellen Abschluß der ersten Kammer verhindert.

[0003] Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Bearbeitung von Proben mit dem vorstehend genannten System, sowie eine Verwendung des Systems zur Durchführung eines Bearbeitungsverfahrens.

[0004] Bei einer Bearbeitung von Proben, die Pipettierschritte umfaßt ist es seit geraumer Zeit üblich, Maßnahmen zu ergreifen, die eine gegenseitige Kontamination von Flüssigkeiten, die sich in unterschiedlichen Kammern oder Behältnissen befinden, vermeidet. Hierzu werden beispielsweise wegwerfbare Pipettenspitzen verwendet, die beim Übergang von der Bearbeitung einer ersten Flüssigkeit zur Bearbeitung einer zweiten Flüssigkeit ausgetauscht werden. Alternativ hierzu ist es natürlich auch bekannt, eine Pipettiervorrichtung beim Übergang von einer ersten Flüssigkeit zu einer zweiten Flüssigkeit durch Spülen und dergleichen zu reinigen. Diese Maßnahmen sind für klassische klinische Analyseautomaten in der Regel hinreichend. Die steigende Sensitivität von Testverfahren und auch die zunehmende Miniaturisierung in diesem Gebiet, die mit einer starken Verringerung der Flüssigkeitsvolumina einhergeht, führen dazu, daß bereits geringste Mengen an Übertrag von einer Kammer in eine andere Kammer zu erheblichen Störungen führen kann, weil beispielsweise nachfolgende Analyseergebnisse verfälscht werden. Insbesondere im Bereich der Vorbereitung nukleinsäurehaltiger Proben, die einem nachfolgenden Amplifikationsverfahren unterworfen werden, kann bereits der Übertrag eines einzelnen Moleküls Nukleinsäure von einer Kammer in eine andere Kammer zu einem vollkommen falschen Analyseergebnis führen. Dies kann einerseits durch Übertrag von positiver Probe aus einer ersten Kammer in eine negative Probe in einer zweiten Kammer erfolgen, was zu einem falsch positiven Ergebnis für die Probe in der zweiten Kammer führt. Andererseits können durch Fluidübertrag jedoch auch

falsch negative Ergebnisse erzeugt werden, wenn z.B. ein Inhibitor einer Nachweisreaktion in eine Kammer eingetragen wird.

[0005] Es wurde nunmehr gefunden, daß Kontaminationen nicht nur durch Verschleppungen mittels der Pipettiervorrichtung erfolgen, sondern daß während der Pipettiervorgänge Flüssigkeitströpfchen gebildet werden können, die sich als Aerosol ausbreiten und auf diese Weise benachbarte Kammern bzw. Probengefäße kontaminieren. Derartige Kontaminationen können somit nicht durch ein Waschen der Pipettiervorrichtung oder das Verwerfen einer disposiblen Pipettiervorrichtung vermieden werden. Zur Vermeidung einer Kontamination durch Aerosolbildung wurde im Stand der Technik bereits versucht, die einzelnen Kammern mit geschlitzten Folien abzudecken, wobei die Pipettiervorrichtung durch den Schlitz in die jeweilige Kammer eingeführt wird. Es hat sich jedoch herausgestellt, daß gerade derartige Anordnungen einer Aerosolbildung Vor-schub leisten, da Flüssigkeitsreste von der Pipettenspitze an die Abdeckfolie gelangen und diese beim Herausziehen der Pipettiervorrichtung in Schwingungen gerät, wodurch ein Aerosol erzeugt wird. Ein anderer Weg zur Beseitigung von Kontaminationen durch Aerosol wurde von der Fa. Precision System Science beschritten, indem eine Mehrkammeranordnung in einem System angeordnet wird, in dem ein laminarer Luftstrom so gerichtet ist, daß entstehendes Aerosol nicht in benachbarte Kammern gelangen kann. Eine derartige Anordnung ist in den Dokumenten EP A 0 843 176 und EP A 0 763 739 beschrieben. Die Erzeugung eines laminaren Luftstromes ist jedoch mit einem recht hohen, geräteseitigen Aufwand verbunden und im übrigen können durch äußere Störungen leicht Turbulenzen in dem laminaren Luftstrom hervorgerufen werden.

[0006] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, die Kontamination benachbarter Kammern, in denen Pipettiervorgänge durchgeführt werden, durch Aerosolübertrag zu vermeiden, bzw. in einem Maße zu reduzieren, daß nachfolgende Prozesse mit den Flüssigkeiten nicht gestört werden. Weiterhin war es Aufgabe der Erfindung, die Kontaminationsvermeidung mit möglichst geringem Aufwand und Kosten zu erreichen, sowie die Bearbeitungsschritte möglichst wenig zu beeinflussen, bzw. zu behindern.

[0007] Die genannte Aufgabe wurde durch ein System zur Bearbeitung von Proben gemäß Anspruch 1 gelöst. Insbesondere wurde bei dem System der vorliegenden Erfindung ein bewegbarer Kontaminationsschutz vorgesehen, der zumindest eine der Kammern der Mehrkammeranordnung während eines Pipettier-vorganges in dieser Kammer zumindest partiell abdeckt.

[0008] Ein System gemäß der vorliegenden Erfindung weist zunächst eine Mehrkammeranordnung auf, in deren Kammern die Bearbeitung von Flüssigkeiten erfolgt. Derartige Mehrkammeranordnungen sind beispielsweise aus dem o.g. Patentdokument der Fa. PSS,

sowie der EP A 0 884 104 bekannt. Mehrkammeranordnungen zur Bearbeitung von Fluidproben bestehen heutzutage im Regelfall aus Kunststoffen wie zum Beispiel Polyäthylen oder Polypropylen. Es sind jedoch auch Mehrkammeranordnungen aus anderen Materialien möglich. Bei der Mehrkammeranordnung kann es sich um eine Anordnung von zwei oder mehr miteinander verbundenen Kammern handeln, die beispielsweise in einer Reihe angeordnet sind. Bei den bevorzugten Ausführungsformen sind die Kammern integral miteinander verbunden, d. h. die Mehrkammeranordnung ist in einem Stück, beispielsweise im Spritzgußverfahren, gefertigt. Von der vorliegenden Erfindung sollen jedoch auch solche Anordnungen umfaßt sein, bei denen die Kammern separat vorliegen und durch einen Halter bzw. Rahmen miteinander verbunden werden. Die Kammern der Mehrkammeranordnung sind in der Regel in einer Reihe angeordnet, um eine einfache Abarbeitung mit herkömmlichen automatisierten Pipettiervorrichtungen zu ermöglichen. Andererseits sind natürlich auch Anordnungen möglich, die von einer solchen linearen Anordnung abweichen. Weiterhin ist die Mehrkammeranordnung nicht darauf beschränkt, daß nur eine Zeile von Kammern vorliegt, sondern es ist sogar bevorzugt, wenn die Mehrkammeranordnung eine zweidimensionale Anordnung von Kammern aufweist.

[0009] Die einzelnen Kammern weisen im Regelfall eine zylindrische Gestalt auf und sind an der Unterseite verschlossen. Nach oben hin sind die Kammern geöffnet, um einen Zugriff auf den Kammerinhalt zu ermöglichen. Die Öffnung einer jeden Kammer ist durch den oberen Rand der Kammer gegeben. Vorzugsweise sind die Ebenen, in denen diese Öffnungen liegen, zueinander parallel und liegen auf gleicher Höhe.

[0010] Ein wesentlicher Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt der relativ zu den Öffnungen der Kammern bewegbare Kontaminationsschutz dar. Dies bedeutet, daß einerseits der Kontaminationsschutz bewegt wird, während die Mehrkammeranordnung statisch ist oder, daß andererseits der Kontaminationsschutz raumfest ist und die Mehrkammeranordnung bewegt wird. Für einen solchen Kontaminationsschutz gibt es zwei prinzipielle Ausgestaltungen. Beide Ausgestaltungen stimmen darin überein, daß ein beweglicher Kontaminationsschutz vorgesehen ist, der einen Aerosolaustrag aus einer Kammer in der pipettiert wird, vermieden wird. Dies wird erreicht, indem Kontaminationsschutz, Kammer und Pipettiervorrichtung so gestaltet sind, daß der Pipettiervorgang selbst in einem gegen Aerosolaustrag weitgehend abgedichteten Raum erfolgt.

[0011] Bei der ersten Ausgestaltung der Erfindung ist der Kontaminationsschutz an der Pipettiervorrichtung bzw. direkt an der Pipettiernadel befestigt und wird somit zusammen mit der Pipettiervorrichtung bewegt. Bei den Pipettiervorgängen wird die Pipette in die Kammern abgesenkt und hierbei senkt sich der Kontaminationsschutz auf die Öffnung der Kammer, in der die Pipettierung erfolgt. Da die Pipette gegebenenfalls unterschied-

lich tief in die Kammern eintaucht, kann es vorgesehen werden, daß der Kontaminationsschutz längs der Achse der Pipettiernadel verschiebbar ist. Dies kann beispielsweise eine aktive, mechanisch gesteuerte Verschiebung sein oder aber der Kontaminationsschutz ist relativ zur Pipettiervorrichtung federgelagert und wird beim Eindringen der Pipette in eine Kammer durch die Feder auf die Kammeröffnung gedrückt. Bei dieser ersten Ausgestaltung erfolgt eine Bewegung des Kontaminationsschutzes durch eine Bewegung der Pipettiervorrichtung.

[0012] Bei einer zweiten Ausgestaltung der Erfindung ist der Kontaminationsschutz ein separates Teil, das im Regelfall mit der Mehrkammeranordnung geliefert wird. Wie weiter unten in Beschreibung der Figuren näher dargelegt wird, kann der Kontaminationsschutz eine Abdeckplatte sein, die entlang der Kammern verschoben wird. Diese Abdeckplatte ist so gestaltet, daß eine Pipettiernadel auf den Inhalt einer Kammer zugreifen kann, während die Kammeröffnung durch die Abdeckplatte abgedeckt wird, um einen Aerosolaustrag zu verhindern. Vorzugsweise besitzt die Abdeckplatte zumindest eine Ausnehmung, durch die die Pipettiervorrichtung bzw. eine Pipettiernadel hindurchtreten kann. Der Kontaminationsschutz ist so ausgestaltet, daß er die Öffnung einer Kammer, in der ein Bearbeitungsschritt vollzogen wird, im wesentlichen abdeckt. Weiterhin ist der Kontaminationsschutz so bemessen, daß nur noch ein geringer freier Querschnitt der Kammeröffnung verbleibt, wenn sich die Pipettiernadel in der Kammer befindet. Um ein Aufsetzen der Pipettiernadel auf dem Kontaminationsschutz zu verhindern, was infolge von Toleranzen auftreten kann, ist es vorteilhaft, wenn der Kontaminationsschutz eine Ausnehmung in Form eines sich nach unten verjüngenden Trichters aufweist. Es kann so gewährleistet werden, daß die Pipettenspitze den Weg in die Kammer findet und daß der verbleibende freie Querschnitt der Kammeröffnung nach dem Eindringen der Pipettenspitze nur noch klein ist. Weiterhin ist es vorteilhaft, wenn der Kontaminationsschutz nicht lediglich die Gestalt einer planparallelen Platte aufweist, sondern wenn er eine dreidimensionale Struktur aufweist, die neben einem Teil, der im wesentlichen parallel zu den Öffnungen der Kammern angeordnet ist, noch eine Barriere beinhaltet, die zwischen der Öffnung der ersten und der zweiten Kammer angeordnet ist, wenn sich der Kontaminationsschutz oberhalb der ersten Öffnung befindet. Eine solche Barriere verhindert, daß Aerosol unterhalb des Kontaminationsschutzes von einer Kammer zur anderen hindurchdringen kann. Kontaminationsschutz und Mehrkammeranordnung können auch vorteilhaft so ausgebildet sein, daß sie reversibel ineinander einrasten, wobei das Einrasten in Positionen erfolgt, bei denen sich der Kontaminationsschutz jeweils in der Weise über einer Kammer oder einer Reihe von Kammern befindet, daß er ein Herausdringen von Aerosol aus dieser Kammer verhindert bzw. zumindest verringert. Gegenüber der ersten prinzipiellen Ausge-

staltung der Erfindung besitzt die zweite Ausgestaltung den Vorteil, daß auf einfache Weise eine Mehrzahl von Kammern gleichzeitig vor Kontamination geschützt werden können. Weiterhin brauchen keine besonderen Maßnahmen ergriffen zu werden, um unterschiedliche Eintauchtiefen der Pipettiernadel zu ermöglichen, bzw. um einen optimalen Kontaminationsschutz bei wechselnden Eintauchtiefen zu gewährleisten.

[0013] Bei Verwendung der zweiten Ausgestaltung der Erfindung ist es vorteilhaft, wenn die Pipettenspitze zwischen den Pipettiervorgängen nicht ganz aus der Kammer bzw. aus dem Kontaminationsschutz herausgezogen wird. Die Pipettenspitze befindet sich vorteilhaft auf Höhe des Kontaminationsschutzes oder etwas unterhalb, so daß eine gemeinsame laterale Bewegung von Pipette und Kontaminationsschutz von einer ersten Kammer zu einer zweiten Kammer möglich ist.

[0014] Zur Bewegung des Kontaminationsschutzes in einer mit den Pipettiervorgängen abgestimmten Weise, kann das System eine separate Bewegungsvorrichtung, wie beispielsweise eine Robotik zum Verfahren des Kontaminationsschutzes in einer Raumrichtung aufweisen. Weiterhin ist es möglich, zur Bewegung des verschiebbaren Kontaminationsschutzes die Bewegung der Pipettiervorrichtung heranzuziehen.

[0015] Pipettiervorrichtungen sind im Stand der Technik hinlänglich bekannt, so daß ihr Aufbau an dieser Stelle lediglich cursorisch beschrieben wird. Pipettiervorrichtungen weisen eine Pipettiernadel auf, in die Flüssigkeit aufgenommen wird, um diese zu transportieren, sie aus einem Gefäß zu entnehmen oder in ein Gefäß abzugeben. Der Begriff Nadel hebt auf die im Regelfall nadelförmige Gestalt der Pipettiernadel ab. Die Pipettiernadel kommuniziert mit einer Pumpe, beispielsweise einem Kolbenprober oder einer Schlauchpumpe, um Druckunterschiede in der Pipettiernadel für Pipettiervorgänge zu erzeugen. Die Pumpe ist ihrerseits mit einer Steuerungsvorrichtung verbunden, um die Pipettiervorgänge zu steuern. Weiterhin weist die Pipettiervorrichtung eine Bewegungseinrichtung auf, um zumindest die Pipettiernadel, gegebenenfalls jedoch auch eine Einheit aus Pipettiernadel und Pumpe zu bewegen. Die Bewegungsvorrichtung führt eine Bewegung der Pipettiernadel bzw. der genannten Einheit relativ zu der Mehrkammeranordnung durch. Dies umfaßt sowohl eine laterale Bewegung als auch eine vertikale Bewegung zur Absenkung der Pipettiernadel in Bearbeitungskammern. Der Begriff Pipettiervorrichtung beinhaltet ein System aus Pipettiernadel, Pumpe, Steuerungsvorrichtung und Bewegungsvorrichtung oder eine Unterkombination der vorstehend genannten Einheiten.

[0016] Weiterhin kann ein erfindungsgemäßes System zusätzliche Einheiten, z.B. zum analytischen Nachweis, zur Separation von Flüssigkeitsbestandteilen und zur Detektion von Flüssigkeitsspiegeln besitzen. Insbesondere kann das System Einheiten aufweisen, die sich im Bereich der Pipettiernadel befinden bzw. die an die Pipettiernadel angekoppelt werden (z.

B. Magnetseparation). Diese Einheiten werden durch den Kontaminationsschutz ebenfalls vor Kontamination geschützt.

[0017] Bearbeitungsprozesse von Proben umfassen eine Vielzahl von prinzipiell im Stand der Technik bekannten Operationen. Beispielsweise können mit den Proben Aufschlußprozesse durchgeführt werden, bei denen die Herauslösung eines Analyten aus einem Trägermaterial erfolgt. Der in der klinischen Analyse gängigste Prozeß dieser Art ist eine Lyse von Zellmaterial, um im Zellplasma oder im Zellkern potentiell vorhandene Analyten freizusetzen. Weiterhin kann eine Bearbeitung Reinigungsprozesse beinhalten, bei denen der Analyt von anderen in der Probe vorhandenen Stoffen zumindest teilweise befreit wird. Ein solcher Reinigungsprozeß ist insbesondere im Bereich der Nukleinsäureanalytik von Vorteil, um eine Störung des Nachweises durch die unter Umständen mengenmäßig überlegene Zahl ähnlicher Nukleinsäuren zu vermeiden. Solch ein Reinigungsprozeß erfolgt vorteilhaft durch spezifische Bindung des Analyten an eine Festphase, z.B. Glassbeads mit darauf immobilisierten Oligonukleotiden zur Bindung der Analytmoleküle durch Hybridisierung. Demgemäß umfaßt die Bearbeitung auch eine sogenannte "bound-free"-Trennung, bei der die Festphase mit darauf befindlichem Analyt von der flüssigen Phase getrennt wird. Eine "Bound free"-Trennung kann vorteilhaft darin bestehen, daß als Festphase magnetisierbare Beads eingesetzt werden, die durch Anlegen eines Magnetfeldes festgehalten werden, während die flüssige Phase abgetrennt wird. Diese Abtrennung kann vorteilhaft in der Pipettenspitze selbst erfolgen, wie dies in der EP B 0 737 110 beschreiben ist. Nach einer Abtrennung des Analyten an der Festphase erfolgen in der Regel noch Waschschriffe der Festphase, wobei es vorteilhaft ist, abwechselnde die Partikel zu immobilisieren und Waschflüssigkeit zu resuspendieren, um eine hohe Wascheffizienz zu erzielen. Die gewaschene Festphase wird nach etwaigen Waschschriffen eluiert, d. h. der Analyt wird von der Festphase abgelöst und in die flüssige Phase überführt. Des weiteren kann die Flüssigkeit auch bearbeitet werden, indem durch Zugabe von Reagenzien chemische Prozesse durchgeführt werden. Die bearbeitete Probe kann nun direkt einer Analyse zugeführt werden oder aber es kann im Falle von Nukleinsäuren eine Amplifikation durchgeführt werden. Die Bearbeitung im Sinne der vorliegenden Erfindung umfaßt jedoch nicht nur Probenvorbereitungen für eine Analyse, es sollen auch solche Bearbeitungen umfaßt sein, die beispielsweise ein gereinigtes Produkt zur Herstellung eines Arzneimittels oder dergleichen als Ergebnis haben. Die oben genannten Bearbeitungsschritte sind lediglich zur Illustration gedacht bzw. um bevorzugte Ausführungsformen zu schildern. Die Erfindung umfaßt somit auch andersartige Bearbeitungen von Proben.

[0018] Die vorliegende Erfindung wird nunmehr anhand einiger Figuren näher erläutert:

Figur 1:
Mehrkammeranordnung und Kontaminations-
schutz sowie Pipettenspitzen

Figur 2:
Ausschnittsvergrößerung aus Figur 1 mit einer
Kammer und deren partieller Abdichtung durch den
Kontaminationsschutz

Figur 3:
Aufsicht auf eine Mehrkammeranordnung

Figur 4:
Aufsicht auf den Kontaminationsschutz

Figur 5:
Unterseite des Kontaminationsschutzes aus Figur
4

Figur 6:
Pipette mit Kontaminationsschutz

[0019] Figur 1 zeigt die perspektivische Darstellung einer Mehrkammeranordnung (10) und ein relativ zu der Mehrkammeranordnung bewegbaren Kontaminations-
schutz (20). Aus Figur 1 ist zu erkennen, daß die Mehr-
kammeranordnung aus einer Vielzahl von in Reihe angeordneten Kammern besteht, wobei wiederum mehrere Reihen nebeneinander vorhanden sind, so daß sich eine zweidimensionale Anordnung von Kammern ergibt. Bei Verfahren zur Probenvorbereitung wird in der Regel Probe vorgelegt und diese in verschiedenen Schritten bearbeitet, wobei ein Flüssigkeitstransfer von einer Kammer in eine andere Kammer, in der Regel in die benachbarte Kammer erfolgt. Die Abarbeitung erfolgt in der Anordnung gemäß Figur 1 parallel zueinander in 10 Reihen. Figur 1 läßt weiterhin erkennen, daß die einzelnen Kammern in einer Reihe nicht notwendigerweise das gleiche Fassungsvermögen aufweisen, sondern daß es bedingt durch das angewandte Bearbeitungsverfahren vorteilhaft sein kann, unterschiedlich große Kammern vorzusehen. Weiterhin ist aus Figur 1 erkennbar, daß benachbarte Reihen (11, 11') durch Stege (12, 12') voneinander getrennt sind. Diese Stege stellen einen ersten Schutz dar, um einen Übertrag von Flüssigkeit oder Aerosol von einer Reihe in eine benachbarte Reihe zu verhindern. Auf diesen Stegen liegt weiterhin der Kontaminationsschutz (20) auf. In der Figur 1 sind zur Illustration zwei Kontaminationsschutze (20) dargestellt. In der praktischen Anwendung wird jedoch im Regelfall nur ein Kontaminationsschutz eingesetzt werden. Es ist auch zu erkennen, daß der Kontaminationsschutz Ausnehmungen (21, 21') aufweist, durch die die Pipettenspitzen (30) zur Pipettierung hindurchgeführt werden. Aus der Figur 1 oder besser aus der Figur 2 ist zu erkennen, daß diese Ausnehmungen die Form eines sich nach unten verjüngenden Trichters aufweisen. Es kann so sichergestellt werden, daß die

Pipettenspitze auch bei ungenauer Positionierung bzw. Bauteiltoleranzen durch die Ausnehmung hindurchgeführt werden. Weiterhin ist aus den Figuren 1 und 2 zu entnehmen, daß die Ausnehmungen im Kontaminationsschutz durch die Pipetten im wesentlichen verschlossen werden, so daß im wesentlichen kein Aerosol nach außen dringen kann. Im dargestellten Fall wird dies erreicht, indem sich die Pipettenspitze in dem Bereich, der während des Pipettiervorganges in der Ausnehmung zu liegen kommt, verdickt. Dies ist vorteilhaft, jedoch nicht notwendigerweise erforderlich. Der Kontaminationsschutz besitzt eine Barriere (23), die im wesentlichen senkrecht zur Öffnung der Gefäße angeordnet ist. Diese Barriere ist so weit heruntergezogen, daß sie bis fast auf die Höhe der Gefäßöffnungen reicht. Hierdurch wird quasi eine Kammer gebildet, in der der Pipettiervorgang ablaufen kann und aus der im wesentlichen kein Aerosol mehr in die nachfolgende Kammer austreten kann. Derartige Barrieren können auf beiden Seiten des Kontaminationsschutzes vorgesehen werden. Im Regelfall ist es jedoch ausreichend, lediglich auf der Seite, in der die Vorschubbewegung des Kontaminationsschutzes erfolgt, eine Barriere vorzusehen, so daß in der Bearbeitung nachfolgende Kammern vor einer Kontamination geschützt werden.

[0020] Figur 3 zeigt die in Figur 1 abgebildete Mehrkammeranordnung in Aufsicht. Neben den bereits genannten Merkmalen ist zu erkennen, daß die Mehrkammeranordnung Ausnehmungen (13, 13') aufweist, die als Einstellposition für separate Gefäße dienen. Dies ist vorteilhaft, um eine zu bearbeitende Probe in die Anordnung einzubringen, da sie so einfach mit dem Gefäß, in dem sie sich bereits befindet, in eine Aufnahmeposition eingestellt werden kann. An der gegenüberliegenden Seite der jeweiligen Reihe von Bearbeitungskammern befinden sich wiederum Aufnahmepositionen (14, 14') für ein separates Gefäß, in denen die Probe nach Bearbeitung aufgefangen werden kann. Es ist somit einfach möglich, die bearbeitete Probe durch Herausnehmen des separaten Gefäßes anderen Vorrichtungen, insbesondere Thermocyclern oder Analysevorrichtungen zuzuführen.

[0021] In der Figur 4 ist der bereits in Figur 1 gezeigte Kontaminationsschutz separat von der Oberseite dargestellt. Neben den bereits erwähnten Merkmalen ist hier noch zu erkennen, daß der Kontaminationsschutz an seinen beiden Enden Einkerbungen (24) aufweist, in die Führungselemente einer Bewegungsvorrichtung eingreifen können, um den Kontaminationsschutz zu transportieren. In der Ansicht des Kontaminationsschutzes von der Unterseite in Figur 5 sind nochmals die Barrieren (23) zu erkennen, die eine Aerosolausbreitung in Richtung späterer Bearbeitungskammern verhindern. Weiterhin ist zu erkennen, daß der Kontaminationsschutz Rastelemente (25) aufweist, mit denen er an dem Rand der Mehrkammeranordnung befestigt wird, so daß eine vollständige Ablösung des Kontaminationsschutzes von der Mehrkammeranordnung gehindert,

jedoch ein Verschieben entlang der Reihen der Kammern weiterhin möglich ist.

[0022] Figur 6 zeigt einen Kontaminationsschutz gemäß der erten Ausgestaltung der Erfindung. Der Kontaminationsschutz (50) ist an der Pipette (51) befestigt. Die dargestellte Anordnung kann vorzugsweise integral in einem Spritzgußprozeß gefertigt werden. Der Kontaminationsschutz (50) ist so gestaltet, daß er während eines Pipettivorganges in einer Kammer die Öffnung dieser Kammer im wesentlichen abdeckt. Die in Figur 6 dargestellte Anordnung aus Pipette und Kontaminationsschutz kann zusammen mit der in Figur 3 dargestellten Mehrkammeranordnung verwendet werden. Die in Figur 6 dargestellte Pipette weist mehrere Dickenbereiche auf. Bereich (a) hat einen kleinen Querschnitt, damit die Pipette gut in Öffnungen eingeführt werden kann. Der Dickenbereich (b) hat einen größeren Querschnitt, um hier größere Flüssigkeitsmengen aufnehmen zu können und um eine gegenüber Bereich (a) verringerte Strömungsgeschwindigkeit bei Pipettivorgängen zu erzielen. Dies ist günstig, um hier magnetische Separationen durchzuführen, zumal die Gefahr einer ungewollten Aufwirbelung von an der Innenwand separierten Magnetpartikeln gering ist als auch um eine vollständige Durchdringung des Querschnittes durch ein Magnetfeld zu gewährleisten. Bereich (c) weist einen noch größeren Querschnitt als Bereich (b) auf, um mit der Pipette ausreichend große Flüssigkeitsmengen aufnehmen zu können. Der Bereich (d) dient zur Aufnahme der dispo-

Patentansprüche

1. System zur Bearbeitung von Proben, insbesondere zur Bearbeitung nukleinsäurehaltiger Proben mit

einer Mehrkammeranordnung (10) deren Kammern zur Aufnahme von Flüssigkeiten dienen, sowie einer Pipettivorrichtung (30) zur Entnahme von Flüssigkeiten aus den Kammern und / oder Abgabe von Flüssigkeit in die Kammern, dadurch gekennzeichnet, daß

das System einen relativ zur Mehrkammeranordnung beweglichen Kontaminationsschutz (20) besitzt, der bei einem Pipettivorgang in einer ersten Kammer eine Kontamination einer benachbarten zweiten Kammer mit Flüssigkeit aus der ersten Kammer verhindert, indem er einen Austrag von Fluidtröpfchen aus der ersten Kammer in die zweite Kammer durch eine zumindest partielle Abdeckung der ersten Kammer verhindert.

2. System gemäß Anspruch 1, bei dem der Kontaminationsschutz (20) oberhalb

der Öffnungen der Kammern angeordnet und zwischen den Öffnungen verschiebbar ist.

3. System gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem die Kammern in einer Reihe angeordnet sind.
4. System gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem der Kontaminationsschutz eine Barriere (23) beinhaltet, die zwischen der Öffnung der ersten und der zweiten Kammer angeordnet ist
5. System gemäß Anspruch 1 oder 2, bei dem der Kontaminationsschutz einen Abdeckbereich beinhaltet, der im wesentlichen parallel zu den Öffnungen der Kammern angeordnet ist, wenn der Kontaminationsschutz zur Verhinderung eines Fluidaustrages aus der ersten Kammer angeordnet ist.
6. System gemäß Anspruch 5, bei dem der Abdeckbereich bezüglich seiner Flächenausdehnung so bemessen ist, daß die Öffnung einer Kammer unterhalb des Abdeckbereiches im wesentlichen vollständig überdeckt wird.
7. System gemäß Anspruch 5 oder 6, bei dem der Abdeckbereich mindestens eine Öffnung (21.21') aufweist, durch die die Spitze der Pipettivorrichtung (30) in die unterhalb des Abdeckbereiches angeordnete Kammer eingeführt werden kann.
8. System gemäß Anspruch 7, bei dem die mindestens eine Öffnung im Abdeckbereich in Richtung der Kammeröffnung konisch zuläuft.
9. System gemäß Anspruch 1, das eine erste Bewegungsvorrichtung für die Pipettivorrichtung besitzt, mit der eine Bewegung der Pipettivorrichtung längs der Reihe der Kammern und eine Auf- und Abbewegung der Pipettivorrichtung erfolgt.
10. System gemäß Anspruch 1 oder 9 das eine zweite Bewegungsvorrichtung zur Bewegung des Kontaminationsschutzes relativ zu den Kammern besitzt.
11. System gemäß Anspruch 9 und 10, bei dem erste und zweite Bewegungsvorrichtung in einer Einheit integriert sind.
12. System gemäß Anspruch 1, bei dem die Mehrkammeranordnung zwei oder mehr Zeilen von in Reihe angeordneten Kammern aufweist.

13. System gemäß Anspruch 1.
dadurch gekennzeichnet, daß
der Kontaminationsschutz mit der Pipettiernadel
der Pipettiervorrichtung verbunden ist. 5
14. System gemäß Anspruch 13.
bei dem die Pipettiernadel (30) und der Kontamina-
tionsschutz (20) eine Einheit bilden, die einstückig
ausgeführt ist. 10
15. System gemäß einem der Anspruch 13 dadurch ge-
kennzeichnet, daß
der Kontaminationsschutz (20) ein von der Pipet-
tierreinrichtung (30) separates Bauteil ist. 15
16. Verfahren zur Bearbeitung von Proben,
bei dem ein System gemäß Anspruch 1 verwendet
wird.
17. Verwendung eines Systems gemäß Anspruch 1 20
zur Bearbeitung von Proben.
18. Verwendung gemäß Anspruch 17, bei dem
die Bearbeitung zur Isolierung und Reinigung von
Nukleinsäuren erfolgt. 25

30

35

40

45

50

55

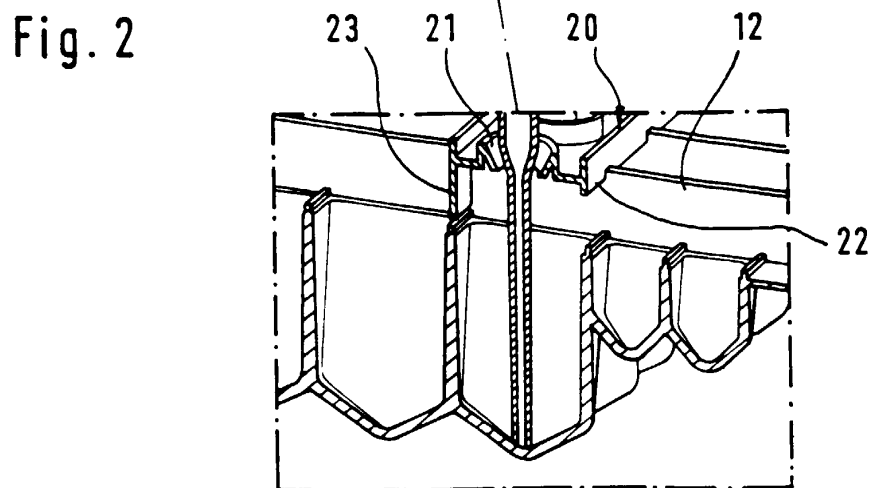
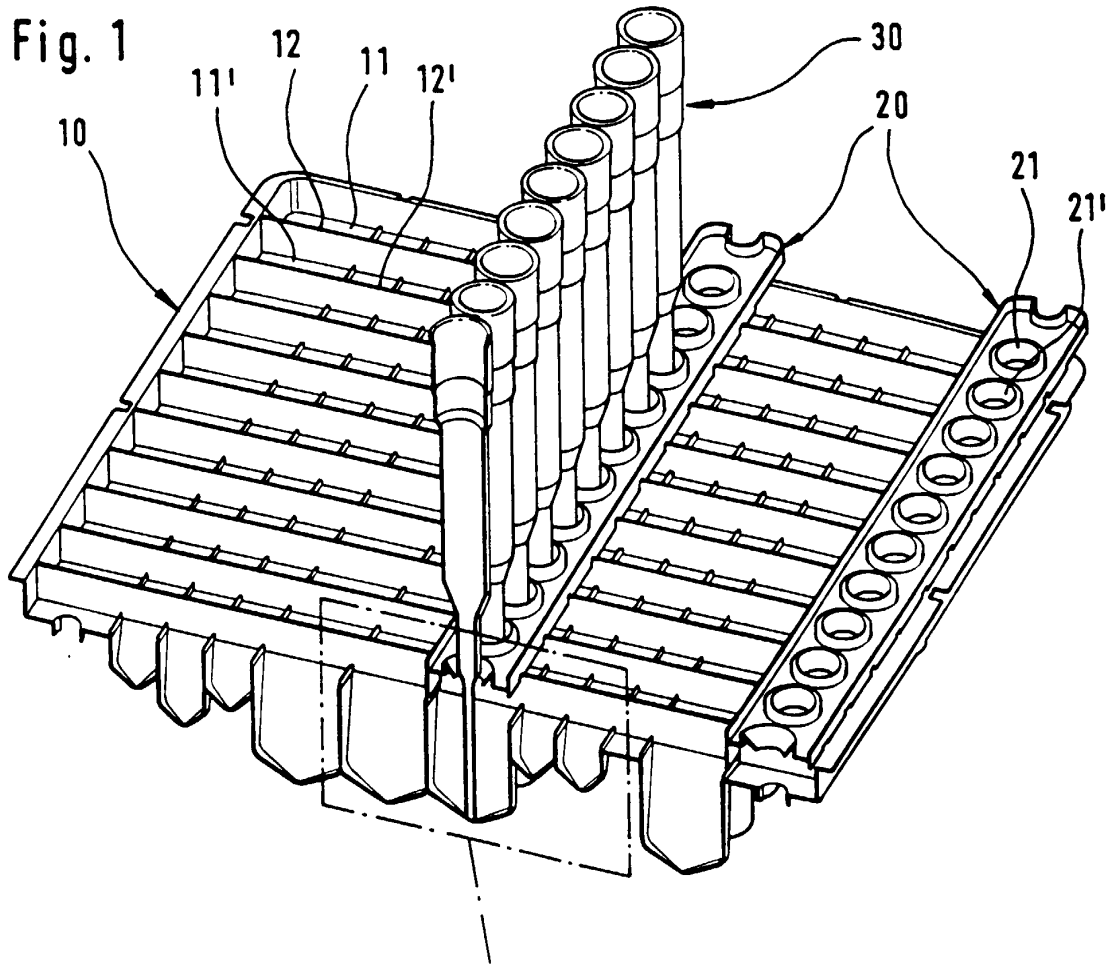


Fig. 3

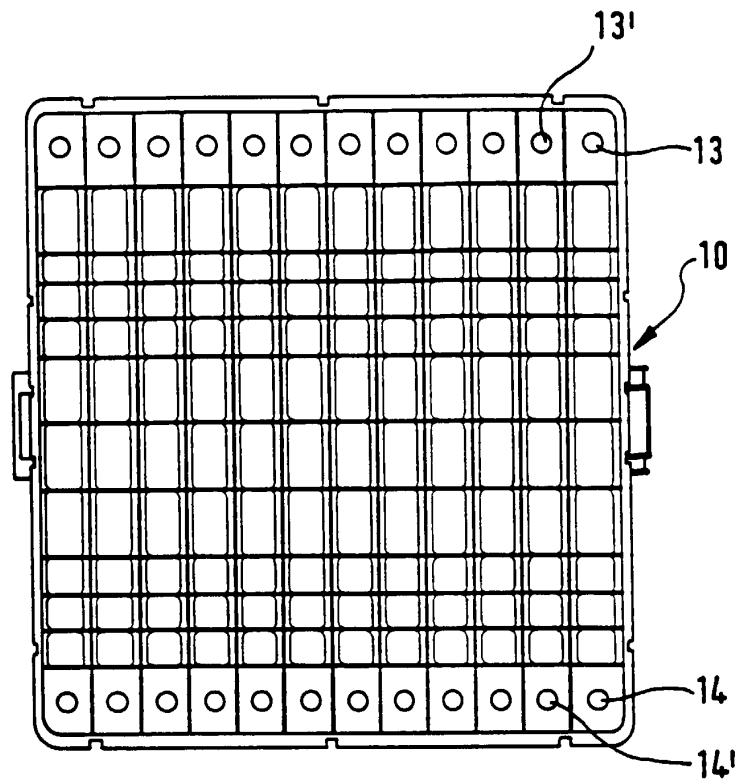


Fig. 4

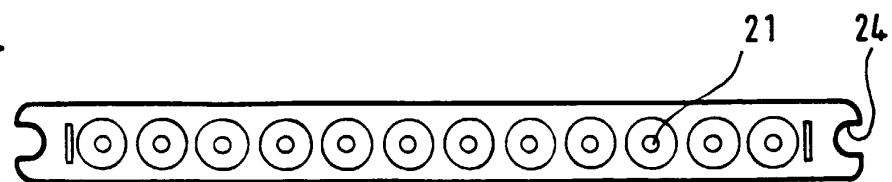


Fig. 5

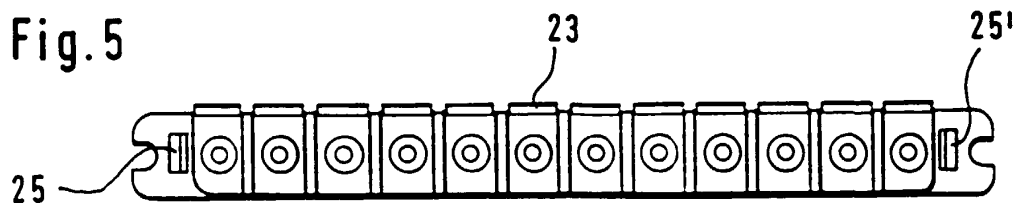


Fig. 6

